

51

Int. Cl. 2:

C 12 K 3/00

A 61 K 35/74

18 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES PATENTAMT



Patentamt

DE 27 38 652 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 38 652

21

Aktenzeichen:

P 27 38 652.3-41

22

Anmeldetag:

26. 8. 77

43

Offenlegungstag:

15. 3. 79

31

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Lactobacillus-Präparat und seine Verwendung zur Behandlung bakterieller Infektionen

71

Anmelder:

Seiken Kai Foundational Juridical Person, Osaka (Japan)

74

Vertreter:

Vossius, V., Dr.; Vossius, D., Dipl.-Chem.; Hittl, E., Dr.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

Hata, Kosei, Osaka (Japan)

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 27 38 652 A 1

26. AUG. 1977

5 u.Z.: M 336 (Vo/kä)
Case: S-25-18341C

SEIKEN KAI FOUNDATIONAL JURIDICAL PERSON
Osaka, Japan

10
" Lactobacillus-Präparat und seine Verwendung zur Behand-
lung bakterieller Infektionen "

15
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Lactobacillus-Präparat, g e k e n n z e i c h n e t
20 durch einen Gehalt an mindestens einem Stamm von Lacto-
bacillus, der sich in einem Nährmedium vermehrt, das min-
destens eine der folgenden Substanzen oder deren Gemisch ent-
hält:
- (a) S-Substanzen: riechende S-Verbindungen, einschließlich
25 Na_2S und H_2S ;
(b) N-Substanzen: riechende N-Verbindungen, einschließlich
Ammoniak, Indol und Skatol;
(c) C-Substanzen: niedere Fettsäuren.
- 30 2. Lactobacillus-Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der verwendete Stamm gegen Gallensäure resistent
ist.
3. Lactobacillus-Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch
35 gekennzeichnet, daß der verwendete Stamm ein Antibiotikabild-
ner ist.

L 909811/0026 J

ORIGINAL INSPECTED

- 1 4. Lactobacillus-Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß der verwendete Stamm resistent
gegenüber Bakteriziden ist.
- 5 5. Lactobacillus-Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der verwendete Stamm der Lactobacillus-Stamm
F.R.I. Nr. 2779, 2780, 2781, 2782 und/oder 1946 ist.
- 10 6. Verwendung des Lactobacillus-Präparats nach Anspruch 1
zur Behandlung bakterieller Infektionen.

15

20

25

30

35

26. AUG. 1977

5 u.Z.: M 336
Case: S-25-18341C

SEIKEN KAI FOUNDATIONAL JURIDICAL PERSON
Osaka, Japan

10

" Lactobacillus-Präparat und seine Verwendung zur Behand-
lung bakterieller Infektionen "

15
Unter Infektion oder Ansteckung versteht man das aktive oder
passive Eindringen von pathogenen Mikroorganismen in einen
Makroorganismus, dem eine Haftung und Vermehrung der Erreger
folgt. Sobald die Bakterien sich im Wirtsorganismus vermeh-
20 ren oder der Wirtsorganismus Reaktionen zeigt, können ver-
schiedene Symptome beobachtet werden, wie Fieber, Erythem
und Schleimhautschwellungen. Wenn zu diesem Zeitpunkt entspre-
chende Antibiotika gegeben werden, die gegenüber den pathoge-
nen Keimen eine ausreichende antibakterielle Wirkung haben,
25 läßt sich die Infektionskrankheit bekämpfen. Häufig erweist
sich jedoch diese Therapie als nicht erfolgreich, weil das
Antibiotikum nicht rechtzeitig, in unzureichender Menge oder
nicht kontinuierlich gegeben wird, weil das Antibiotikum
nicht an die entsprechende Stelle des Wirtsorganismus in aus-
30 reichend hoher Konzentration gelangen kann, oder weil der
Patient sich unvorschriftsmäßig verhält. In einigen Fällen
kann die Infektionskrankheit einen chronischen Verlauf neh-
men. Typische Beispiele für derartige Infektionskrankheiten
sind Entzündungen des Nasen-Rachenraums, Gastritis, Enteritis,
35 Lungenentzündungen, Scheidenentzündungen und Hämorrhoiden.
Nachstehend werden diese Erkrankungen näher erläutert.

1 (1) Entzündungen des Nasen-Rachenraums

Es ist häufig zu beobachten, daß erkältete Patienten, die an Schnupfen leiden, durch pathogene Bakterien infiziert sind. Diese Keime vermehren sich im Nasenraum und erzeugen 5 Toxine. Der Körper reagiert auf die Toxine mit Entzündungen, die je nach ihrer Schwere und Art zur Absonderung verschiedener Substanzen führen. Wenn es sich um eine ernsthafte Erkrankung handelt, kann es schwierig sein, die Krankheit zu behandeln, weil das Nasensekret stärker schleimig wird, 10 und Antibiotika Schleim oder Eiter nicht durchdringen können. Auch die Verwendung von Antibiotika in Kombination mit antiphlogistischen Enzymen kann dann eine Verschlimmerung der Erkrankung nicht mehr verhindern.

15 Die vorgenannten Tatsachen zeigen, daß in zahlreichen Fällen die Erkrankung nicht allein mit Antibiotika geheilt werden kann. Ferner bilden sich unter diesen Umständen resistente Keime und es treten Sekundärreaktionen auf, so daß die Erkrankung einen chronischen Verlauf nimmt. Bei dieser Sachlage 20 ist im allgemeinen die Operation das Mittel der Wahl.

Zur Behandlung von Nebenhöhlenentzündung werden Antibiotika in Kombination mit antiphlogistischen Enzymen verwendet. 25 Auch diese Behandlung kann in bestimmten Fällen versagen.

(2) Appendizitis

Eine wichtige Ursache dieser Krankheit ist die Infektion durch pathogene Bakterien. Diese pathogenen Keime gelangen in 30 die angrenzenden oberen und unteren Darmabschnitte und verbleiben dort auch noch nach der Operation. Bisweilen infizieren sich Patienten mit infektiösen Keimen im Krankenhaus. Derartige Keime sind häufig gegen Antibiotika resistent.

35

1 (3) Gastritis und Enteritis

5 Patienten mit geringer Resistenz, beispielsweise Kinder und ältere Menschen, erkranken sehr häufig an Enteritis, Cholera, Dysenterie oder Salmonellen. Diese Erkrankungen können durch entsprechende Behandlung mit Antibiotika bekämpft werden. In einigen Fällen verbleiben jedoch noch Keime, die gegenüber den Antibiotika resistent sind. In diesem Fall wird die Erkrankung durch die Antibiotika nicht geheilt, sondern sie kann chronisch verlaufen und häufig Sekundärerkrankungen verursachen. Es ist daher von größter Bedeutung, diese Erkrankungen auszuheilen, bevor sie einen chronischen Verlauf nehmen.

15 (4) Sputum

Ein Übermaß an Sputum wird ähnlich wie Eiter durch pathologische Reaktionen des lebenden Wirtsorganismus gebildet.

(5) Gingivitis

20 Wenn die entzündete Stelle des Wirtsorganismus beispielsweise mit Antibiotika und antiphlogistischen Enzymen behandelt wird, ist diese Behandlung häufig wenig erfolgreich, und es verbleiben noch pathogene Keime. Diese Erscheinung wird sehr häufig beispielsweise bei Alveolarentzündung beobachtet.

25 Außer der unzureichenden therapeutischen Wirkung der Arzneistoffe beruht dies vorwiegend auf der Tatsache, daß das Zahnfleischgewebe sich noch nicht vollständig wieder hergestellt hat, sobald die Zahl der pathogenen Keime signifikant vermindert worden ist. In diesem Fall kommt es wieder zu einer

30 Vermehrung der pathogenen Keime, die im Zahnfach, dem Spalt zwischen den Zähnen und am Zahnfleisch verbleiben, und es erfolgt ein Rückfall.

(6) Hämorrhoiden

35 Diese Krankheit hat vermutlich verschiedene Ursachen. Die erste Ursache kann eine Infektion durch pathogene Keime sein. Die zweite Ursache kann auf einer Infektion durch Darm-

- 1 bakterien beruhen. Die dritte Ursache kann auf der Struktur der Darmorgane oder des Anus beruhen. Die vierte Ursache kann auf dem Ausmaß der Häufigkeit der Reizung des Darmabschnittes beruhen, beispielsweise Verstopfung oder zu fester Stuhl.
- 5 Die fünfte Ursache kann mit der Art der Reaktion des lebenden Organismus zusammenhängen, z.B. dem Zustand der Wunde und der Erholungsfähigkeit dieses Teils. Die sechste Ursache kann mit dem Ausmaß und dem Umfang der Verstopfung der Gefäße zusammenhängen. Hämorrhoiden können als Entzündung des Anus und
- 10 seiner benachbarten Teile angesehen werden, die vorwiegend durch bakterielle Infektionen, gegebenenfalls zusammen mit anderen Ursachen hervorgerufen werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Lactobacillus-
15 Präparat zu schaffen, das sich zur Behandlung bakterieller Infektionen unter anderem der vorstehend genannten Art eignet. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Die Erfindung betrifft somit die in den Patentansprüchen ge-
20 kennzeichneten Gegenstände.

Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus haben die charakteristische Eigenschaft, das Wachstum anderer Mikroorganismen zu steuern oder zu unterdrücken. Diese
25 Tatsache wurde bei Versuchen zur Desodorierung von Exkrementen bestätigt. Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus vernichten Bakterien an der entzündeten Stelle oder zeigen eine Schutzwirkung gegen Darmbakterien und sie verringern den Anteil dieser Bakterien im Magen-
30 Darmtrakt.

Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus umfassen solche, die starke Antibiotikabildner sind. Dies verstärkt die Heilwirkung des Lactobacillus-Präparats bei z.B.
35 Hämorrhoiden oder Verletzungen der weiblichen Genitalien nach der Geburt. Das Lactobacillus-Präparat der Erfindung

1 wirkt auch gegenüber solchen pathogenen Keimen, die gegen
die üblichen Antibiotika resistent sind. Es hat ein breites
Anwendungsgebiet, vergleichbar dem der Sulfonamide, Antibio-
tika und antiphlogistischen Enzyme.

5
Ferner hat das Lactobacillus-Präparat der Erfindung die
Eigenschaft, bei oraler Verabfolgung den eigentümlichen Ge-
ruch der Faeces zu verringern. Die erfindungsgemäß ver-
wendeten Stämme von Lactobacillus vermehren sich im Magendarm-
10 trakt rascher als praktisch alle anderen Darmbakterien, sie
haben einen geringeren Nährstoffbedarf und sie können gleich-
zeitig Antibiotika bilden und deshalb im Wettbewerb mit den
anderen Darmbakterien überleben. Die in den Faeces vorhande-
nen übelriechenden Substanzen, wie Amine, niedere Fettsäuren,
15 Ammoniak und Schwefelverbindungen, können in zu hoher Konzen-
tration giftig sein. Die desodorierende Wirkung des Lacto-
bacillus-Präparats der Erfindung zeigt, daß die erfindungsge-
mäß verwendeten Stämme von Lactobacillus diese Substanzen
verwerten können. Dies ist ein wichtiges Merkmal der Erfin-
20 dung.

Das Lactobacillus-Präparat der Erfindung hat im Gegensatz
zu den Antibiotika, die lediglich eine bakterizide Wirkung
aufweisen, folgende Eigenschaften:

- 25
(a) Es ist nicht pathogen,
(b) es kann Antibiotika bilden und auf diese Weise Bakterien
abtöten,
(c) es kann im Wettbewerb mit pathogenen oder anderen Keimen
30 überleben,
(d) es baut giftige Stoffwechselprodukte des Wirtsorganismus
ab und wandelt sie in Bestandteile der eigenen Zelle um,
(e) es reinigt die befallenen Bereiche,
(f) es zeigt antiphlogistische und Schleimhaut-abschwellende
35 Wirkung,
und

- 1 (g) es wird abgebaut, sobald die Entzündungserscheinungen verschwunden sind.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß diese therapeutischen
5 Effekte des Lactobacillus-Präparats verstärkt werden können, wenn das Präparat zusammen mit Enzymen mit antiphlogistischer oder Schleimhaut-abschwellender Wirkung eingesetzt wird. Die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme sind nicht pathogen. Experimentell wurde festgestellt, daß Lactobacillus
10 für den Wirtsorganismus essentiell ist, d.h. für die Schleimhautmembran, zumindest in der Mundhöhle, im Magendarmtrakt und der Vagina. Es ist nahezu unmöglich, einen Zustand mit normaler Flora der Vagina aufrechtzuerhalten, wenn Lactobacillus fehlt. Bei Anwendung des Lactobacillus-Präparats der
15 Erfindung als Vaginal-Spülung läßt sich eine desodorierende Wirkung beobachten.

Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme gehören zur Gruppe Lactobacillus. Dies beweisen sämtliche morphologischen Eigen-
20 schaften, die mit denen der bekannten Stämme von Lactobacillus identisch sind. Die bekannten Stämme der Gattung Lactobacillus sind gram-positive, sporenlose Lang- und Kurzstäbchen unterschiedlicher Form und bis auf wenige Ausnahmen unbeweglich. Sie sind fakultativ anaerob und gewöhnlich Katalase-negativ,
25 sie reduzieren nicht Nitrate und zersetzen nicht Gelatine, sie bilden kein Indol oder Schwefelwasserstoff. Die Stämme der Gattung Lactobacillus spalten Proteine und Fette nicht oder nur sehr schlecht. Sie spalten Zucker und sind säurebeständig. Bei der Vergärung von Glucose wird Milchsäure in
30 einer Ausbeute von mehr als 50 % gebildet. Nach der bekannten morphologischen Klassifizierung können die erfindungsgemäß verwendeten Stämme mit diesen Eigenschaften zur Gattung Lactobacillus gerechnet werden. Versuche an Hunden und schließlich an Menschen haben gezeigt, daß die Stämme nicht pathogen
35 sind und keine toxischen Symptome hervorrufen,

- 1 Die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme haben ferner folgende Eigenschaften:

(a) Resistenz gegen Galle

- 5 Damit die Stämme von Lactobacillus ihre Wirkung im Darmtrakt zeigen, ist es von entscheidender Bedeutung, daß diese Stämme gegen Galle resistent sind. Die Resistenz eines typischen, erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stammes 1946/F.R.I. ist nachstehend in Tabelle I zusammengefaßt. Andere typische
- 10 Stämme von Lactobacillus, nämlich die Stämme 2779/F.R.I., 2780/F.R.I., 2781/F.R.I. und 2782/F.R.I., zeigen praktisch die gleichen Eigenschaften gegenüber Galle, wie der Stamm 1946/F.R.I.. Sie vermehren sich gut in einem Nährmedium, das
- 4 Gewichtsprozent Gallenextrakte enthält. Nichtsdestoweniger
- 15 kann ein Präparat, das gegen Gallensäure nicht resistente Lactobacillen enthält, je nach der Anwendungsart, ebenfalls eine ausreichende Wirkung zeigen.

20

Tabelle I

Nährmedium	Konzentration an Gallenextrakt				
	0 %	1 %	2 %	3 %	4 %
S-W-Medium + Casaminosäuren	+	+1	+1	++	+
25 S-W-Medium + Na ₂ S	+	+1	+1	++	+
Fleischbrühe	+	+1	+1	+1	+

Anm.: +, ++ und +1 bedeuten das Ausmaß des Wachstums.

- 30 + : gutes Wachstum
++ : sehr gutes Wachstum
+1 : Wachstum zwischen + und ++

35

Bestandteile des S-W-Mediums: 1 g KH_2PO_4 ,
0,7 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1 g NaCl , 4 g $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$,
0,03 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und 5 g Glucose.

5 (b) Nährstoffbedarf

Im Gegensatz zu den bekannten Stämmen der Gattung Lactobacillus, die zu ihrer Vermehrung Aminosäuren, Peptide, Nucleinsäure, Vitamine, Salze, Fettsäuren oder deren Ester und Zucker benötigen, haben die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme einen geringeren Nährstoffbedarf. Trotz-
dem zeigen sie gutes Wachstum innerhalb eines Zeitraumes von ^{z.B.} 2 Tagen und bilden Milchsäure. In Tabelle II ist das Wachstum erfindungsgemäß verwendeter Lactobacillus-Stämme in bestimmten Nährmedien angegeben. Als Basalmedium werden S-W-Medium
und S-W + Agar-Medium verwendet.

20

25

30

35

Tabelle II

	Dem Basalmedium zugeetzte Ver- bindung	Basal- medium	Stamm, F.R.I.-Nr.				
			1946	2779	2780	2781	2782
5	kein Zusatz	(A) (B)	- -	- -	- -	- -	- -
	schwefelhaltige Aminosäuren	(A) (B)	+ ++	- -	- 1	+ +	- -
10	cyclische Aminosäuren	(A) (B)	1 1	- -	- -	- 1	- -
	verzweigte Aminosäuren	(A) (B)	- -	- -	- -	- 1	- -
	Cystein	(A) (B)	+ ++	- -	- -	1 +	- -
15	Cystin	(A) (B)	+ ++	- -	- -	1 +	- -
	Methionin	(A) (B)	+ +	- -	- -	1 +	- -
20	Casaminosäuren	(A) (B)	+ ++	1 +	1 +	+ +	1 +
	Casaminosäuren + Vitamine	(A) (B)	+ ++	+ +	+ +	+ ++	+ +
	Casaminosäuren + Hefeextrakt	(A) (B)	+1 ++	+ +	+ +	+ ++	+ +
25	Hefeextrakt	(A) (B)	+ ++	+ +	+ +	+ ++	+ +

Anm.: (A) : S-W-Medium

(B) : S-W-Medium + Agar

30 + : normales Wachstum

++ : gutes Wachstum

+++ : sehr gutes Wachstum

1 : schlechtes Wachstum

- : kein Wachstum.

35

1 (c) Spezifische Wachstumsgeschwindigkeit

Aus Tabelle III ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme eine überraschend hohe spezifische Wachstumsgeschwindigkeit selbst in Medien aufweisen, die keine Nährmedien sind. Zum Vergleich ist die spezifische Wachstumsgeschwindigkeit von Escherichia coli angegeben.

Tabelle III

10	Stamm-Nr. F.R.I.	dem Basalmedium zugesetzte Ver- bindung	S, N, C und schwefelhal- tige Amino- säuren	μ	μ bei Escherichia coli
	1946	schwefelhaltige Aminosäuren	+	0,53	0,4
15	2779	Vitamine, schwefelhaltige Aminosäuren	+	0,46	0,43
	2780	Vitamine	+	0,46	0,38
20	2781	S, N, C	+	0,53	0,35
	2782	Vitamine, schwefelhaltige Aminosäuren	+	0,46	0,43

25 Anm.: Als Basalmedium wird S-W-Medium verwendet.

S : S-Verbindungen Na₂S oder H₂S
 N : N-Verbindungen Ammoniak, Indol oder Skatol
 C : C-Verbindungen niedere Fettsäuren, wie Essig-
 säure oder Buttersäure
 + : essentiell für das Wachstum.

30

Obwohl die bekannten Stämme von Lactobacillus einen hohen Nährstoffbedarf und eine niedrigere Wachstumsrate zeigen im Vergleich zu pathogenen Bakterien, können die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme im Wettbewerb mit den allgemein bekannten pathogenen Bakterien bestehen.

35

- 1 (d) Die Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen der
erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme sind in
Tabelle IV zusammengefaßt. In Tabelle V und VI sind die bio-
chemischen Eigenschaften und die Fähigkeit zur Spaltung
5 von Zuckern zusammengefaßt.

10

15

20

25

30

35

2738652

Tabelle IV

		F.R.I. Nr.			
		2779	2780	2781	2782
Gram-positiv		+	+	+	+
Gestalt		Kurzstäbchen, gerundete Enden, keine Flagella und keine Sporen	Kokkenbazillen, keine Flagella und keine Sporen	Kokkenbazillen, keine Flagella und keine Sporen	Kurzstäbchen, gerundete Enden, keine Flagella und keine Sporen
Kapsel		-	-	-	-
Beweglichkeit		-	-	-	-
anaerob		+	+	+	+
Aussehen in Agar + Zucker + Vitamin-Medium		runde, mittelgroße Kolonien	runde, mittelgroße Kolonien	runde, mittelgroße Kolonien	runde, mittelgroße Kolonien
Koloniegestalt im Vertikalschnitt		halbkugelig	halbkugelig	flach	dick
Oberfläche		glatt, feucht	glatt, feucht	glatt, feucht	glatt, feucht
Kolonierand		glattrandig	glattrandig	glattrandig	glattrandig
Farbe		milchig-weiß, nicht transparent, schleimig	milchig-weiß, nicht transparent, schleimig	weiß, nicht transparent, schleimig	milchig-weiß, nicht transparent, schleimig

909811/0026

2738652

- 17 -

15

Tabelle V

	F.R.I.- Nr.				
	2779	2780	2781	2782	1946
5 Ammoniakbildung	-	-	-	-	-
Schwefelwasserstoffbildung	-	-	-	-	-
Katalasebildung	-	-	-	-	-
10 Pigmentbildung	-	-	-	-	-
Gelatineverflüssigung (Proteolyse)	-	-	-	-	-
Citronensäure-Verwertung	-	-	-	-	-
15 Harnstoffspaltung (Urease-Nachweis)	-	-	-	-	-
Methylrot-Reaktion	+	+	+	+	+
Voges-Proskauer-Reaktion	-	-	-	-	-
20 Nitratreduktion	-	-	-	-	-

25

30

35

909811/0026

2738652

- 14 -

76
Tabelle VI

		F.R.I. Nr.				
		2779	2780	2781	2782	1946
5	Glucose	+	+	+	+	+
	Galactose	+	+	+	+	+
	Fructose	+	+	+	+	-
10	Salicin	+	+	+	+	-
	Arabinose	-	+	-	-	-
	Xylose	-	-	-	+	-
	Sucrose	+	+	+	+	+
15	Inosit	-	-	-	-	-
	Dextrin	+	+	+	+	-
	Mannit	-	-	-	-	-
	Melibiose	+	+	+	+	+
20	Ribose	+	+	+	+	-
	Lactose	+	+	+	+	+
	Raffinose	-	-	+	+	-
	Stärke	+	+	+	+	+
25	Inulin	-	-	-	-	-
	Sorbit	-	-	-	+	-
	Maltose	+	+	+	+	+
30	Melezitose	-	-	-	-	-
	Mannose	+	+	+	+	-

35

909811/0026

- Es sind einige Stämme der Gattung *Lactobacillus* bekannt, die Antibiotikabildner sind. Die erfindungsgemäß verwendeten *Lactobacillus*-Stämme sind sämtlich Antibiotikabildner. Dies unterdrückt das Wachstum anderer Bakterien oder die Bildung von Eiter, Sputum, Serum und anderen giftigen Substanzen.

In Tabelle VII sind die Hemmzonen der erfindungsgemäß verwendeten *Lactobacillus*-Stämme im Diffusionstest zusammengefaßt. Zu diesem Zweck wird eine mit Agar, Zucker und Vitaminen gefüllte Petrischale im Zentrum mit dem *Lactobacillus*-Stamm beimpft und sodann 48 Stunden bei 37°C inkubiert. Hierauf wird *Staphylococcus aureus* als typisches Beispiel eines gram-positiven Keimes, oder *Escherichia coli* als typisches Beispiel eines gram-negativen Keimes auf das Medium gegeben. In einigen Fällen können die erfindungsgemäß verwendeten Stämme eine stärkere antibiotische Wirkung zeigen, als sie aus Tabelle VII hervorgeht, oder sie können überhaupt kein Antibiotikum bilden.

Tabelle VII

F.R.I. Nr.	Hemmhof-Durchmesser	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
1946	20 mm	24 mm
2779	15 mm	18 mm
2780	15 mm	20 mm
2781	12 mm	15 mm
2882	18 mm	22 mm

- 1 Aus Tabelle VIII geht hervor, daß die erfindungsgemäß verwen-
deten Lactobacillus-Stämme durch Zusatz verschiedener
Bestandteile von Exkrementen in ihrem Wachstum geför-
dert werden. Ähnliche Ergebnisse werden erhalten, wenn ande-
5 re S, N, C -Substanzen dem Nährmedium zugesetzt werden.

- Die wesentlichen bakteriologischen Unterschiede zwischen be-
kannten Lactobacillus-Stämmen und den erfindungsgemäß verwen-
deten Stämmen sind in Tabelle IX bis XI zusammengefaßt. In
10 Tabelle IX ist das Wachstum bekannter Lactobacillus-Stämme
und der erfindungsgemäß verwendeten Stämme unter schlechten,
mäßigen und guten Nährstoffbedingungen sowie die Änderung
des Ausmaßes ihres Wachstums in Gegenwart von Essigsäure
wiedergegeben. Aus der Tabelle sind die deutlichen Unterschie-
15 de zwischen beiden Gruppen ersichtlich. Während der Zusatz
einer geeigneten Menge an Essigsäure zu einem guten Nährme-
dium, beispielsweise Briggs-Medium (ein typisches Nähr-
medium für Lactobacillus) das Wachstum der bekannten
Stämme von Lactobacillus fördert, kann diese Erscheinung nur
20 in guten Nährmedien beobachtet werden. Da die bekannten
Lactobacillus-Stämme in einem schlechten Nährmedium nicht
wachsen, kann der Zusatz von Essigsäure somit nicht das
Wachstum dieser Stämme stimulieren. Demgegenüber werden die
erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme in ihrem
25 Wachstum durch Zusatz einer geeigneten Menge Essigsäure zu
einem Nährmedium mit niedrigem oder relativ niedrigem Nähr-
stoffgehalt stark angeregt. Bei Verwendung eines Nährmediums
mit hohem oder relativ hohem Nährstoffgehalt ist das Ausmaß
der Wachstumsstimulierung nur gering oder vernachlässigbar.

- 30 Aus Tabelle X ist ersichtlich, daß bei der Züchtung der be-
kannten Lactobacillus-Stämme und der erfindungsgemäß verwen-
deten Stämme in Nährmedien mit niedrigem, mittlerem oder ho-
hem Nährstoffgehalt, die $\text{NA}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ oder Ammoniak enthalten,
35 das Wachstum der erfindungsgemäß verwendeten Stämme in den
Nährmedien mit niedrigem oder mittlerem Nährstoffgehalt

1 durch Zusatz von 0,1 oder 1 g $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ stimuliert wird,
während dieser Zusatz das Wachstum der bekannten Lactobacil-
lus-Stämme in den Nährmedien mit niedrigem, mittlerem oder
5 hohem Nährstoffgehalt nicht stimuliert.

5 Ferner wird das Wachstum der erfindungsgemäß verwendeten
Lactobacillus-Stämme in Nährmedien mit niedrigem oder middle-
rem Nährstoffgehalt durch Zusatz von Ammoniak stimuliert,
während das Wachstum bekannter Lactobacillus-Stämme durch
10 Zusatz selbst geringer Mengen $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ oder Ammoniak auf
ein Mindestmaß beschränkt ist.

Somit ist ersichtlich, daß im Gegensatz zu den bekannten
15 Stämmen die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stäm-
me ein neues und spezielles Verhalten gegenüber Na_2S und
Ammoniak unter bestimmten Nährstoffbedingungen zeigen.

Das Wachstum der erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-
Stämme wird in Nährmedien mit niedrigem, mittlerem oder hohem
20 Nährstoffgehalt durch Zusatz eines Gemisches von $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$,
Ammoniak und Essigsäure stimuliert, während der Zusatz die-
ses Gemisches zu derartigen Nährmedien das Wachstum bekann-
ter Lactobacillus-Stämme nicht stimuliert; vgl. Tabelle XI.

25 Im Zusammenhang mit den Tabellen IX bis XI ist ersichtlich,
daß die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme
Stämme solcher Arten sind, deren Wachstum in Gegenwart von
S, N, C-Substanzen gefördert wird.

30

35

Tabelle VIII

	zugesezte Verbindung	Basal- medium	F.R.I. Nr.				
			1946	2779	2780	2781	2782
5	kein Zusatz	A	-	-	-	-	-
		B	-	-	-	-	-
		C	+	+	+	+	+
		D	++	++	++	++	++
10	Essigsäure	A	+	-	-	+	-
		B	+	-	-	+	-
		C	++	++	++	++	++
		D	++	++	++	++	++
	Ammoniak	A	+	-	-	+	-
		B	+	-	-	+	-
		C	++	++	++	++	++
		D	++	++	++	++	++
15	Propionsäure	A	+	-	-	+	-
		B	+	-	-	+	-
		C	++	++	++	++	++
		D	++	++	++	++	++
20	Na ₂ S.9H ₂ O	A	+	-	-	+	-
		B	++	-	-	+	-
		C	++	++	++	++	++
		D	++	++	++	++	++
	Buttersäure	A	+	-	-	+	-
		B	+	-	-	+	-
		C	++	++	++	++	++
		D	++	++	++	++	++
25	Skatol	A	-	-	-	+	-
		B	+	-	-	+	-
		C	+	+	++	++	+
		D	++	++	++	++	++
30	Fäkalextrakt	A	+	+	+	+	+
		B	++	+	+	+	+
		C	++	++	++	++	++
		D	++	++	++	++	++

Anm.: (A): S-W Medium
 (B): S-W Medium (+ Agar)
 (C): 8 g Pepton + 2 g Glucose
 (D): 10 g Pepton + 5 g Fleischextrakt + 5 g NaCl +
 1 g Glucose

11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Tabella IX

Basalmedium mit	Ausmaß der Wachstumsstimu- lierung von <i>Lactobacillus</i> bekannte erfindungsgemäß Stämme	Ausmaß der Wachstumsstimu- lierung von <i>Lactobacillus</i> bekannte erfindungsgemäß Stämme	zugewiesene Menge an Essigsäure, g/Liter	Stämme verwendete
niedrigem Nährstoffgehalt	-	+	1 2 5	+ ++ ++
niedrig	-	+	1 2 5	+ ++ ++
middle- rem Nähr- stoffge- halt	1	+	1 2 5	1 ++ ++
hoch	1	++	1 2 5	- 1 +
hohem Nährstoffgehalt	+	++	1 2 5	- 1 +

909811/0026

2738652

Tabelle X

Basalmedium mit	Menge an zugesetz- tem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, g/Liter	Ausmaß der Wachstums- stimulierung von Lactobacillus in Ge- genwart von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$	Zugesetzte Menge an Ammoniak, g/Liter	Ausmaß der Wachstums- stimulierung von Lactobacillus in Ge- genwart von Ammoniak	bekann- te Stäm- me	erfindungsge- mäß verwen- dete Stämme
niedrigem Nährstoffge- halt	0,1 1 2	- - -	0,1 1 2	- - -	1 1 1	1 1 1
niedrig	0,1 1 2	- - -	0,1 1 2	- - -	1 1 1	1 1 1
middle- rem Nähr- stoffgehalt	0,1 1 2	- - -	0,1 1 2	- - -	1 1 1	1 1 1
hoch	0,1 1 2	- - -	0,1 1 2	- - -	1 1 1	1 1 1
hohem Nährstoff- gehalt	0,1 1 2	- - -	0,1 1 2	- - -	1 1 1	1 1 1

Anm.: -: Wachstumsdepression

909811/0026

Tabelle XI

5	Basal- medium mit	zugesezte Menge an Verbindungen, g/Liter			Ausmaß der Wachstums- stimulierung von Lacto- bacillus in Gegenwart der S, N, C-Substanzen	
		Na ₂ S. 9H ₂ O	NH ₃	Essig- säure	bekannte Stämme	erfindungsge- mäß verwen- dete Stämme
10	niedri- gem Nähr- stoffgehalt	0.1	+ 0.1	+ 0.1	-	1
		1	+ 1	+ 1	-	+
		2	+ 2	+ 2	-	+
15	mittlere Nähr- stoff- gehalt	0.1	+ 0.1	+ 0.1	-	1
		1	+ 1	+ 1	-	+
		2	+ 2	+ 2	-	+
20	hohes Nähr- stoff- gehalt	0.1	+ 0.1	+ 0.1	-	1
		1	+ 1	+ 1	-	+
		2	+ 2	+ 2	-	+
25	hohes Nähr- stoff- gehalt	0.1	+ 0.1	+ 0.1	-	1
		1	+ 1	+ 1	-	+
		2	+ 2	+ 2	-	+

Die in den Tabellen IX bis XI angegebenen Nährmedien mit niedrigem, mittlerem und hohem Nährstoffgehalt sind solche Nährmedien, die durch Klassifizierung der Nährstoffbedürfnisse der bekannten Lactobacillus-Stämme oder der erfindungs- gemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme in drei Gruppen erhalten worden sind. Das Nährmedium mit mittlerem Nährstoffgehalt ist unter Berücksichtigung der biologischen Eigenschaften in weitere drei Gruppen unterteilt. Das Nährmedium mit niedrigem Nährstoffgehalt ist ein Nährmedium, das (S-W) + Vitamine oder (S-W) + Casaminosäuren (vitaminfrei) enthält.

1 Selbstverständlich können in diesem Nährmedium noch andere
spezielle Vitamine oder Aminosäuren anstelle der genannten
Vitamine oder Casaminosäuren verwendet werden. Ferner kann
ein Nährmedium verwendet werden, das keinen der genannten Be-
5 standteile enthält. Die beschriebenen Nährmedien mit niedri-
gem Nährstoffgehalt sind Medien, die keine anderen Nährstof-
fe als die vorstehend beschriebenen enthalten.

Das in den Tabellen IX bis XI aufgeführte Nährmedium mit mitt-
10 lerem Nährstoffgehalt, Untergruppe niedriger Nährstoffgehalt,
bezieht sich auf ein Nährmedium, das (S-W) + Vitamine +
schwefelhaltige Aminosäuren enthält. Das Nährmedium mit mitt-
lerem Nährstoffgehalt der Untergruppe mittlerer Nährstoffge-
halt bezieht sich auf ein Nährmedium, das (S-W) + Vitamine +
15 Casaminosäuren, Pepton + Zucker enthält, oder auf ein Nähr-
medium mit nahezu dem gleichen Nährwert. Das Nährmedium mit
mittlerem Nährstoffbedarf, Untergruppe hoher Nährstoffgehalt,
bezieht sich auf ein Nährmedium, das die gleichen Bestand-
teile enthält, wie ein Nährmedium mit hohem Nährstoffgehalt,
20 das jedoch nur 1/5 bis 1/3 der Menge dieser Nährstoffe ent-
hält. Als Nährmedium mit mittlerem Nährstoffgehalt kann jedoch
auch ein Medium verwendet werden, bei dem einige andere Vita-
mine und Aminosäuren dem (S-W)-Medium anstelle der vorstehend
erwähnten Vitamine und Casaminosäuren zugesetzt worden ist.

25

Als Nährmedium mit hohem Nährstoffgehalt kommen alle Nähr-
medien in Frage, wie sie in verschiedenen wissenschaftlichen
Arbeiten veröffentlicht sind, und die besonders zur Vermehrung
der bekannten Lactobacillus-Stämme geeignet sind. Diese Nähr-
30 medien schließen nicht nur MRS-Medium ein, sondern auch sol-
che, die Aminosäuren, Peptide, Nucleinsäuren, Vitamine, Mine-
ralsalze, Fettsäuren oder deren Ester und/oder Zucker in aus-
gewogenem Mengenverhältnis zum guten Wachstum der bekannten
Lactobacillus-Stämme enthalten.

35

- 1 Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus
sind nicht auf die fünf durch ihre Hinterlegungsnummern ge-
kennzeichneten Stämme beschränkt, sondern es kommen alle Ar-
ten von Lactobacillus-Stämmen in Frage, die die gleichen
5 morphologischen und wesentlichen biochemischen Eigenschaften
aufweisen. Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme müssen nicht
unbedingt Antibiotikabildner sein. Es wurde festgestellt, daß
diejenigen Stämme, die keine Antibiotikabildner sind, eben-
falls eine befriedigende Wirkung bei der Behandlung bakteriell-
10 ler Infektionen zeigen.

Nachstehend wird die Herstellung von Lactobacillus-Präparaten
erläutert.

15 B e i s p i e l A

Ein erfindungsgemäß verwendeter Lactobacillus-Stamm wird in
ein Nährmedium (pH 7,4) überimpft, das folgende Bestandteile
enthält:

- 20 Magermilch
Hefeextrakt
Calciumcarbonat

Das Nährmedium wird 3 Tage bei 37°C bebrütet. Sodann wird das
Nährmedium in der Kälte zentrifugiert. Die sedimentierten Zel-
len werden unter vermindertem Druck getrocknet. Es wird ein
25 Lactobacillus-Präparat erhalten.

B e i s p i e l B

Ein erfindungsgemäß verwendeter Lactobacillus-Stamm wird in
ein Nährmedium (pH 7,4) überimpft, das folgende Bestandteile
30 enthält:

- S-W-Medium *
Na₂S.9H₂O
Essigsäure
Propionsäure
35 Buttersäure
Hefeextrakt
Vitamine
Aminosäuren

- 1 Das S-W-Medium enthält:
 KH_2PO_4 , $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaCl , $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und Glucose.
- 5 Das Nährmedium wird 3 Tage bei 37°C bebrütet. Sodann wird das Nährmedium in der Kälte zentrifugiert. Die sedimentierten Zellen werden unter vermindertem Druck getrocknet, bis ihr Wassergehalt 2 % beträgt.
- 10 Das Lactobacillus-Präparat der Erfindung enthält einen einzigen oder mehrere Stämme der Gattung Lactobacillus, die in einem Nährmedium wachsen oder deren Wachstum stimuliert wird durch Zusatz mindestens einer der folgenden Substanzen oder deren Gemisch:
- 15 S-Substanzen, N-Substanzen und C-Substanzen. Dieses Nährmedium ist dadurch gekennzeichnet, daß bei der Züchtung bekannter Stämme von Lactobacillus deren Wachstum in Gegenwart von C-Substanzen nicht stimuliert wird.
- 20 Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

- Ein gemäß Beispiel A oder B hergestelltes Lactobacillus-Präparat wird drei Patienten mit akuter Nebenhöhlenentzündung,
25 fünf Patienten mit chronischer Nebenhöhlenentzündung und zwei Patienten mit post-operativen Nebenhöhlenentzündungszuständen gegeben.
Zu diesem Zweck werden 20 g des Präparats mit einem Wassergehalt von 2 % in 400 ml Wasser suspendiert. Sodann wird die Nebenhöhle der Patienten mit dieser Suspension zweimal täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen gespült. Zwei der Patienten, die eine starke Nasensekretbildung zeigten, wird das Präparat der Erfindung in Kombination mit Tetracyclin gegeben. Auf der Grundlage
30 (1) subjektiver Symptome (Rhinostenose, post-nasalem Ausfluß, nasalem Sekret, Unterdrückung des Geruchssinns, Kopfweg),
35

- 1 (2) der Untersuchung der Nebenhöhlen und der Schleimhautmembran der Nase (Erythem der Schleimhautmembran, Schwellung, Menge und Art des Nasensekrets) und
- (3) direkter Untersuchung und röntgenologischer Untersuchung,
- 5 wird die therapeutische Wirkung des Präparats der Erfindung durch folgende Bewertungszahlen ausgedrückt:
- 4 Punkte sehr wirkungsvoll, 2 Punkte wirkungsvoll,
- 1 Punkt geringfügig wirksam und 0 unwirksam.
- 10 In Tabelle XII und XIII ist die Wirkung des Präparats der Erfindung 1 Woche und 3 Wochen nach Beginn der Behandlung zusammengefaßt.

15

20

25

30

35

Tabelle XII

Nr.	Patient	Alter	Ge- schlecht	Art der Er- krankung	zusätz- lich ver- wendeter Arzneistoff	Subjek- tive Symp- tome	Aus- sehen bild	Röntgen- bild	Durch- schnitts- wert
1	M.O.	10	m	Acute Sinusitis	kein	2	1	1	1,3
2	T.M.	25	w	"	"	2	2	1	1,7
3	K.H.	44	m	"	"	1	1	1	1
4	K.A.	20	m	chronische Sinusitis	"	2	2	2	2
5	N.N.	36	w	"	Antibiotikum	2	1	1	1,3
6	Y.E.	62	m	"	kein	1	1	1	1
7	K.Y.	51	w	"	"	1	1	1	1
8	Y.M.	18	w	"	"	2	2	2	2
9	T.T.	26	m	post-opera- tive Sinusitis	Antibiotikum	1	2	1	1,3
10	S.O.	42	m	"	kein	2	1	2	1,7

Tabelle XIII

Nr.	Subjektive Symptome	Aussehen	Röntgenbild	Durchschnittswert
5				
1	4	2	2	2,7
2	4	4	2	3,3
3	2	2	2	2
4	4	2	2	2,7
10	2	2	1	1,7
6	2	2	1	1,7
7	2	2	2	2
8	2	2	2	2
9	2	4	2	2,7
15	4	2	2	2,7

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß das Präparat der Erfindung bei einem der 10 Patienten sehr wirkungsvoll, bei sechs Patienten wirkungsvoll und bei zwei Patienten nur etwas wirkungsvoll war. Es wurde kein Fall beobachtet, bei dem das Präparat der Erfindung bei sämtlichen Untersuchungen unwirksam war.

Beispiel 2

Es werden 10 Patienten mit einem Alter von 16 bis 60 Jahren behandelt, die an Hämorrhoiden leiden.

Art der Anwendung:

- (A) Es werden getrocknete Zellen (Wassergehalt 2 %) eines Lactobacillus-Stammes verwendet, der gegen Tetracyclin resistent ist. Das Präparat wird oral 5mal täglich in einer Dosis von jeweils 3 g gegeben.
- (B) Das gleiche Präparat wird mit dem halben Volumen einer Cremegrundlage vermischt und fünfmal täglich auf die betroffenen Stellen aufgebracht.

- 1 (C) Eine Tetracyclincreme wird auf die befallene Stelle vor der Anwendung des Präparats der Erfindung aufgebracht.

Die Versuche wurden nach folgenden drei Methoden durchge-
5 führt:

(C) + (A), (C) + (B) und (C) + (B).

Aufgrund der subjektiven Symptome und weitere Beobachtungen,
wie Schmerzen, Blutungen und Ausmaß der Hämorrhoidalknoten,
10 wurden die therapeutischen Wirkungen wie folgt eingeteilt:
+ 4 = sehr wirksam, + 2 = wirksam, + 1 = etwas wirksam
0 = unwirksam und -2 = verschlimmert.

Die therapeutischen Wirkungen wurden am 7., 14. und 21. Tag
15 der Therapie beobachtet. In Tabelle XIV und XV sind die Er-
gebnisse zusammengefaßt, die am 7. und 21. Tag nach Beginn
der Behandlung erhalten wurden.

Tabelle XIV

20

Pa- tient	Schmer- zen	Blutung	Schwel- lung	Ausmaß der Hämorrhoi- dalknoten	Fäkal- reiz	Durch- schnitts- wert
Y.T.	1	1	1	1	1	1
21 K.H.	2	2	1	1	1	1.4
M.M.	4	4	2	2	2	2.8
T.S.	1	1	1	1	1	1
T.H.	1	1	1	1	1	1
K.M.	2	1	1	1	1	1.2
31 M.O.	2	2	2	2	1	1.8
S.S.	1	1	1	1	1	1
N.H.	1	2	1	2	1	1.4
T.Y.	1	1	1	1	1	1

Tabelle XV

Pa- tient	Schmer- zen	Blutung	Schwel- lung	Ausmaß der Fäkal- Hämorrhoi- reiz		Durch- schnitts- wert
				dalknoten		
Y.T.	2	2	2	2	2	2
K.H.	2	2	2	2	2	2
M.M.	4	4	4	2	4	3.6
T.S.	1	1	1	1	1	1
T.H.	2	2	2	2	2	2
K.N.	2	2	2	2	1	1.8
M.O.	4	4	2	2	2	2.8
S.S.	2	1	1	1	1	1.2
N.H.	2	2	2	2	2	2
T.Y.	2	1	1	1	1	1.2

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß kein Fall von hoher Wirk-
samkeit oder Unwirksamkeit beobachtet wurde.

20

B e i s p i e l 3

In Tabelle XVI sind die Ergebnisse von Versuchen in der Zahn-
medizin zusammengefaßt. Die Versuche wurden folgendermaßen
durchgeführt:

- 25 (a) Das Präparat (getrocknete Zellen mit einem Wassergehalt
von 2 %) werden unmittelbar auf die erkrankte Stelle ge-
geben,
- (b) das Präparat wird in physiologischer Kochsalzlösung sus-
pendiert und die Suspension in die befallene Stelle inji-
ziert,
- 30 (c) eine wäßrige Suspension des Präparats der Erfindung wird
gegurgelt,
- (d) das Präparat der Erfindung wird als Salbe auf die er-
krankte Stelle aufgetragen.

35 In der Tabelle haben die Zeichen folgende Bedeutung:

+++ = sehr wirkungsvoll, ++ = ziemlich wirkungsvoll,
+ = wirkungsvoll, - = unwirksam.

Tabelle XVI

Nr.	Patient	Ge- schlecht	Alter	Art der Erkrankung	Operation	Art der Be- handlung	Wirkung
1	K.S.	m	37	Zahnfleischabszeß	Zahnextraktion	(a)	++
2	T.A.	m	25	"	keine	(b)	+
3	H.O.	w	46	Alveolarabszeß	keine	(d)	+++
4	E.M.	w	22	"	keine	(d)	++
5	S.I.	m	19	Periodontitis	Zahnextraktion	(a)	++
6	T.H.	w	40	"	Zahnextraktion	(b)	+
7	T.M.	m	57	Entzündung des Weisheitszahns	Zahnextraktion	(c)	++
8	S.N.	m	60	"	keine	(d)	+++
9	M.N.	m	21	Zahnfleischabszeß	keine	(c)	++
10	S.T.	m	34	"	keine	(b)	++
11	M.K.	w	30	"	Zahnextraktion	(a)	+
12	M.M.	w	27	Pulpitis	Zahnextraktion	(a)	+

909811/0026

2738652

- 1 Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei nahezu allen Patienten eine gute therapeutische Wirkung erreicht wird.

B e i s p i e l 4

- 5 Das Präparat der Erfindung wird zur Behandlung eines Dammrisses und der Schwellungen oder Schmerzen nach einem Dammschnitt verwendet. Zu diesem Zweck wird eine Creme des Präparats auf die befallenen Stellen mehrmals täglich aufgetragen. Bei starker Verletzung wird das Präparat der Erfindung zusammen mit einem Antibiotikum und Protease angewendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle XVII zusammengefaßt.

15

20

25

30

35

Tabelle XVII

Nr.	Patient	Alter	Erst- gebären- de	Symptome	Ausmaß der Schwel- lung	Ausmaß der Schmer- zen	Naht	Dosis, Anzahl g/Tag der An- wendun- gen/Tag	Beobachtungen
1	W.M.	26	+	Dammriss	++	++	Damm- riss	3 5	2 Tage später Abklingen der Schwellung und des Schmerzes, gutes Abheilen der Naht
2	K.K.	24	+	"	+	++	"	3 5	"
3	M.A.	30	+	"	++	++	"	3 4	2 Tage später Abklingen der Schwellung; 4 Tage später Abklingen der Schmerzen, gutes Verheilen der Naht
4	J.S.	21	+	"	++	++	"	3 5	"
5	M.M.	29	+	Damm- schnitt	++	++	" +Antibi- otikum +Prote- ase	3 4	"

- 1 Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Behandlung bei allen 5 Patienten erfolgreich verlief.

B e i s p i e l 5

- 5 Das Präparat der Erfindung wird nach einer Blinddarmoperation zur Bekämpfung pathogener Keime, Entfernung von im Operationsbereich gebildetem Fibrin und nekrotischem Material, Rhinitis sowie zur Behandlung von durch pathogene Keime hervorgerufener Gastritis und Enteritis verwendet. Dazu wird das Prä-
- 10 parat oral und in nahezu allen Fällen in Kombination mit Antibiotika gegeben. Im Vergleich mit unbehandelten Patienten sind die Ergebnisse wie folgt wiedergegeben: +++ = sehr wirkungsvoll, ++ = ziemlich wirkungsvoll, + = wirkungsvoll und - = unwirksam. Der bei diesen Ver-
- 15 suchen verwendete Lactobacillus-Stamm ist gegenüber dem verwendeten Antibiotikum resistent. Das Präparat der Erfindung (eine frische Kulturbrühe) wird 8 mal täglich in einer Dosis von jeweils 3 ml/kg Körpergewicht gegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle XVIII zusammengefaßt.

20

Tabelle XVIII

Nr.	Ge- schlecht	Alter	Art der Ope- ration bzw. der Erkran- kung	Bemerkungen	Zustand nach der Ope- ration	Wir- kun- gen	
25	1	m	38	Blinddarm- operation	gut	++	
	2	m	57	"	"	+	
	3	w	40	"	"	+	
	4	w	29	"	"	++	
30	5	m	35	Enteritis	Vibrio	"	++
	6	w	32	"	"	"	+
	7	m	18	"	Salmonella	"	+
	8	m	24	"	"	"	+++

- 35 Aus Tabelle XVIII ist ersichtlich, daß sämtliche Patienten einen guten Krankheitsverlauf aufwiesen und das Präparat der Erfindung eine hohe therapeutische Wirkung zeigt.